

Paweł Uruski<sup>1</sup>, Iwona Gorczyca-Michta<sup>2</sup>, Katarzyna Kostka-Jeziorny<sup>1</sup>,  
Aleksandra Rutz-Danielczak<sup>1</sup>, Paweł Łopatka<sup>1</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>2</sup>,  
Andrzej Tykarski<sup>1</sup>

PRACA ORYGINALNA

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup>Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

# Ocena skuteczności i tolerancji ramiprilu (Polpril) stosowanego w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym

Evaluation of antihypertensive effect and tolerance of ramipril (Polpril) in patients with essential mild/moderate arterial hypertension

## Summary

**Background** Arterial hypertension is a known, independent risk factor of cardiovascular disease. Elevated values of blood pressure (BP) increase cardiovascular mortality and are related to higher risk of myocardial infarction, stroke and kidney failure. It was observed that myocardial infarction and stroke occur more often in the early morning hours.

Previous studies have shown that health-related quality of life is approximately 10–20% decreased in patients with treated and untreated arterial hypertension compared to healthy patients.

The aim of the study was to determine the effects of ramipril on arterial blood pressure in the office blood pressure measurements and 24-h ambulatory blood pressure monitoring and evaluation of prevalence of the side effects and quality of life during therapy with ramipril.

**Material and methods** 100 patients with primary, mild-moderate arterial hypertension diagnosis based on traditional measurements were qualified for research. Patients aged 25 to 70 (mean age  $42.9 \pm 8.2$ ) have been studied. Antihypertensive therapy was based on ramipril

(5 mg daily). After 4 weeks of antihypertensive therapy if SBP > 140 and/or DBP > 90 mm Hg, dose of ramipril was doubled. Office BP measurements and ABPM were performed. Evaluation of the subjective wellbeing was taken.

**Results** During the study significant decrease of SBP and DBP in the office measurements were observed (13.27/9.12 mm Hg). We also confirmed reduction of BP in 24-h ABPM ( $p < 0.001$ ). We observed significant improvement of the general feeling and LDL and HDL level.

**Conclusion** Ramipril administered in monotherapy has strong hypotensive effect during 24-hours. Therapy with ramipril was well tolerated by the patients.

**key words:** arterial hypertension, ramipril, hypotensive efficacy, quality of life

*Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 6, pages 434–442.*

Adres do korespondencji: lek. Paweł Uruski  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel.: (61) 854–90–90, faks: (61) 854–90–86



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych i najgroźniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia, znacząco zwiększającym śmiertelność sercowo-naczyniową. Definiowane jest jako trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) ponad wartości uznane za prawidłowe dla danej gru-

py wiekowej na skutek rozregulowania prawidłowych mechanizmów homeostacyjnych. Wartości te w ciągu lat ulegały zmianom, ponieważ rozkład ciśnienia w populacji jest normalny i stały, a zależność ryzyka powikłań narządowych od podwyższonego ciśnienia tętniczego ma charakter ciągły. Obecnie za wartość graniczną u dorosłych osób uważa się, niezależnie od wieku, ciśnienie tętnicze wynoszące powyżej 140/90 mm Hg.

Mimo dostępności wielu skutecznych leków hipotensyjnych, ponad 70% pacjentów z nadciśnieniem ma źle kontrolowane BP. W Polsce zaledwie 12,5% pacjentów jest skutecznie leczonych, a 1/3 pacjentów nie jest świadoma swojej choroby [1].

Coraz częściej stosowanym podejściem do leczenia hipotensyjnego jest jego indywidualizacja oparta na kompleksowej i wielowymiarowej ocenie stanu zdrowia pacjenta. Na ocenę tę składają się przede wszystkim: ocena wartości BP, ocena powikłań nadciśnienia i identyfikacja współwystępujących schorzeń. Z badań populacyjnych wynika, że jakość życia (HRQoL, *health-related quality of life*) chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze zarówno leczonych, jak i nieleczonych jest niższa o 10–20% od odpowiadających im wiekiem osób zdrowych. Jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest związana przede wszystkim ze stopniem kontroli ciśnienia tętniczego, a w następnej kolejności z rodzajem i liczbą stosowanych leków.

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Hypertension* (ESH) z 2009 roku jedną z zalecanych grup leków w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*). Korzyści stosowania jednego z leków tej grupy — ramiprilu — zostały wykazane w wielu dużych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych między innymi HOPE, SECURE, AIREX, Micro-HOPE, REIN, a w ostatnich latach w badaniu *The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) [2]. Spośród grupy ACE-I w przypadku ramiprilu istnieje najczęściej zarejestrowanych wskazań: nadciśnienie tętnicze, ostry zawał serca, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca oraz jej prewencja.

W prezentowanym badaniu oceniano skuteczność hipotensyjną jednego z preparatów ramiprilu (Polpril) na podstawie pomiarów wykonywanych w gabinecie, a także 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Ponadto oceniano poddano częstość wystąpienia działań niepożądanych oraz jakość życia pacjentów w trakcie terapii ramiprilem.

## Materiał i metody

Do badania włączono 102 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nowo wykrytym lub nieleczonym przez co najmniej 3 miesiące, leczonych w Poradni Kliniki Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz w Poradni Nadciśnienia Tętniczego Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii od lutego do lipca 2010 roku.

### Kryteria włączenia

Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania:

- wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu;
- wiek 25–70 lat;
- nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane, nowo wykryte bądź nieleczone (BP > 140/90 mm Hg) rozpoznane według kryteriów wytycznych ESH/ESC 2007.

### Kryteria wyłączenia

Kryteria wyłączenia stanowiły:

- nadciśnienie tętnicze wtórne;
- nadciśnienie białego fartucha;
- niestabilna choroba wieńcowa i przebyty zawał serca;
- współistnienie innych chorób, takich jak: kardiomiopatie i wady zastawkowe, niewydolność skurczowa serca (frakcja wyrzutowa < 40%), nowotwory złośliwe, marskość wątroby, niewydolność nerek, choroby neurologiczne i psychiczne;
- wywiad w kierunku uzależnienia od alkoholu, leków;
- kobiety w wieku rozrodczym planujące ciążę (kobiety w wieku rozrodczym podczas każdej wizyty miały wykonywać test ciążowy metodą paskową);
- migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu utrudniające wiarygodny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego;
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:

- aktywność reninowa osocza (PRA, *plasma renin activity*) > 6,9 ng/ml/godzinę,
- stężenie potasu w surowicy < 3,5 mmol/l lub > 5,5 mmol/l,
- stężenie kreatyniny > 115,0 μmol/l,
- hemoglobina < 7,4 mmol/l,
- płytki krwi < 150 tys./μl,
- krwinki czerwone < 3,9 mln/μl,
- krwinki białe < 3,6 i > 10 tys./μl.

Pacjenci włączeni do badania w ciągu 8 tygodni odbyli 3 wizyty zgodnie z założonym schematem leczenia.

### Pierwsza wizyta — kwalifikacyjna (V1)

Pacjent został poinformowany o planie badania, zapoznany z jego warunkami i poproszony o wyrażenie pisemnej zgody na dobrowolny udział w programie.

Dzień I. Podczas wizyty przeprowadzono dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, oznaczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), współczynnik talia–biodra (WHR, *waist–hip ratio*). Przeprowadzono 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem automatycznym, którego średni wynik stanowił podstawę kwalifikacji pacjenta do badania.

Następnie pobrano krew na następujące badania laboratoryjne: morfologia, stężenie Na, K, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, hs-CRP, AlAT, AspAT, cholesterolu całkowitego oraz z podziałem na frakcje LDL, HDL i triglicerydy (TG, *triglyceride*). Oceniono samopoczucie pacjenta w skali od 1 do 6. Następnie założono rejestrator ABPM. Pacjent po opuszczeniu gabinetu wracał do swoich normalnych zajęć. Następnego dnia rano ponownie zgłaszał się do gabinetu lekarza prowadzącego badanie.

Dzień II. Podczas wizyty zdejmowano rejestrator ABPM. Lekarz prowadzący badanie dokonywał odczytu i interpretacji wyniku. Ponadto zapoznawał pacjenta z wynikami badań oraz włączał lek — 5 mg ramiprilu (Polpril firmy Polpharma) dawkowanego w godzinach porannych.

### Druga wizyta — kontrolna (V2)

Po 4 tygodniach aktywnego leczenia odbywała się kolejna wizyta mająca na celu ocenę kontroli ciśnienia tętniczego. Przeprowadzano badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego. W przypadku braku dobrej kontroli ciśnienia (śr. BP > 140/90 mm Hg) podwajano dawkę leku ramiprilu do 10 mg. Również oceniano samopoczucie pacjenta w skali od 1 do 6.

### Trzecia wizyta — końcowa (V3)

Odbywała się po 4 tygodniach od wizyty kontrolnej (V2) i 8 tygodniach aktywnego leczenia hipotensyjnego. Przeprowadzano badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego. Następnie pobierano krew na następujące badania laboratoryjne: morfologia, stężenie Na, K, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, hs-CRP, AlAT, AspAT, cholesterolu całkowitego oraz z podziałem na frakcje LDL, HDL i triglicerydy. Oceniane samopoczucie pacjenta w skali od 1 do 6. Następnie zakładano rejestrator ABPM. Pacjent po opuszczeniu gabinetu wracał do swoich normalnych zajęć. Następnego dnia rano ponownie zgłaszał się do gabinetu lekarza prowadzącego badanie.

Dzień II. Podczas wizyty zdejmowano rejestrator ABPM. Lekarz prowadzący badanie odczytywał, interpretował oraz drukował wynik. Ponadto zapoznał pacjenta z wynikami badań i w razie konieczności zmodyfikował leczenie.

Badania laboratoryjne wykonano w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu oraz w Laboratorium Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii.

Uzyskane wyniki poddano komputerowej analizie statystycznej. Do oceny zmienności badanych parametrów między kolejnymi trzema wizytami użyto testu ANOVA Friedmana. Ocenę różnic parametrów między pierwszą i trzecią wizytą dokonano za pomocą testu Wilcoxona. Za granicę istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Do badania włączono 102 pacjentów. Analizie statystycznej poddano dane pochodzące od 96 ochotników, u których zakończono obserwację. Sześciu pacjentów zrezygnowało z uczestnictwa w badaniu. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli I.

W momencie włączenia do badania ochotnicy nie chorowali na dławicę piersiową, cukrzycę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz nie występowały u nich objawy niewydolności serca. W wywiadzie pacjenci nie zgłaszali przebytego udaru mózgu, przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) czy nefropatii. U 2 osób stwierdzono przerost lewej komory serca, u 38 hipercholesterolemię, a u 14 inne schorzenia.

**Tabela I.** Charakterystyka badanej grupy

**Table I.** Baseline characteristics of the study group

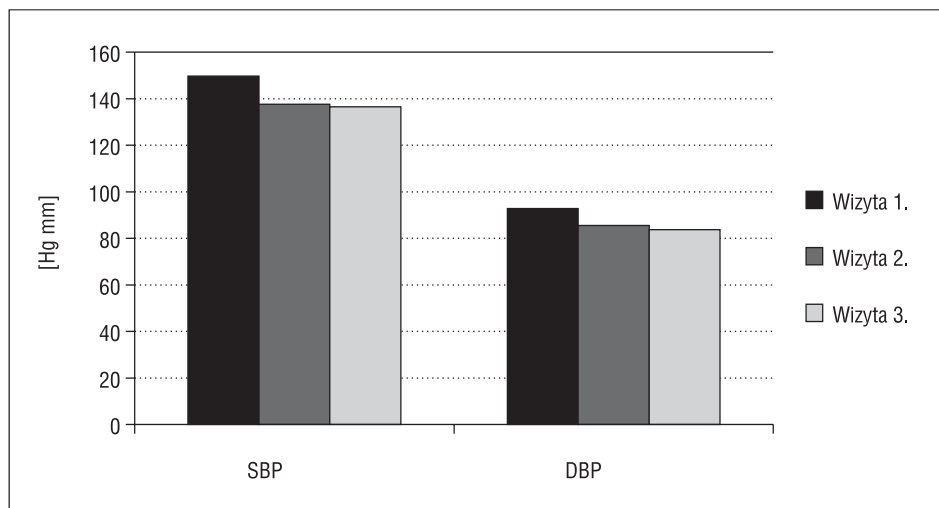
Liczebność (K/M)	96 (29/67)
Wiek (lata)	42,9 ± 8,2
Wzrost [cm]	173,6 ± 8,8
Masa ciała [kg]	80,9 ± 16,3
Obwód talii [cm]	92,8 ± 11,8
Obwód bioder [cm]	95,8 ± 8,6
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,6 ± 3,5
WHR	0,97 ± 0,10
Częstość akcji serca (uderzenia/min)	79,9 ± 10,1
SBP [mm Hg]	149,7 ± 7,6
DBP [mm Hg]	92,7 ± 6,2
Palenie tytoniu	10

Wyniki podano jako średnią ± SD lub liczbę osób. Objasnienia skrótów w tekście

W trakcie pierwszej wizyty średnie skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic* BP) w pomiarach gabinetowych wyniosło  $149,70 \pm 7,67$  mm Hg, a średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic* BP)  $92,79 \pm 6,20$  mm Hg. Podczas drugiej wizyty SBP uległo istotnej redukcji do  $137,57 \pm 10,38$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), a DBP do  $85,52 \pm 8,59$  mm Hg. Podczas trzeciej wizyty wartości ciśnienia wyniosły odpowiednio:  $136,42 \pm 8,42$  mm Hg,  $83,67 \pm 7,15$  mm Hg ( $p < 0,001$ ) (ryc. 1, tab. II).

W trakcie trwania badania średnie SBP obniżyło się o 13,28 mm Hg, a średnie DBP o 9,12 mm Hg (ryc. 2). Kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u 51% pacjentów przy dawce 5 mg i u 61,1% pacjentów przy dawce 10 mg (ryc. 3).

Redukcja BP została również potwierdzona w ABPM wykonanym podczas pierwszej i trzeciej wizyty. Istotnemu obniżeniu uległo średnie SBP zarówno w czasie czuwania  $146,7 \pm 10,3$  v.  $137,9 \pm$



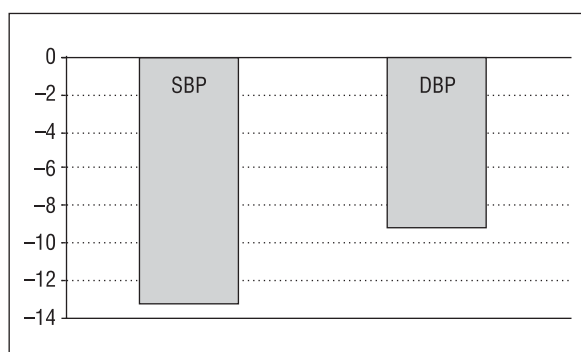
**Rycina 1.** Średnie wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych przed i podczas terapii ramipilem

**Figure 1.** Mean office BP before and during ramipril treatment

**Tabela II.** Średnie wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych przed i podczas terapii ramipilem

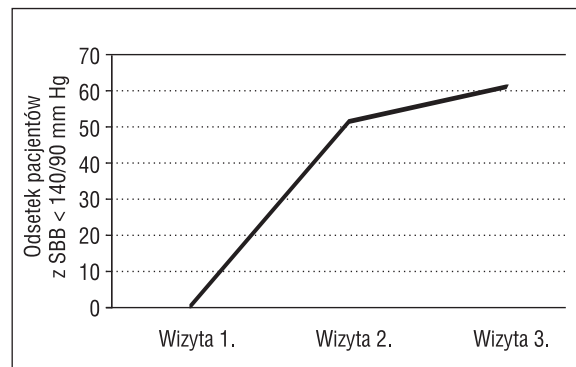
**Table II.** Mean office BP before and during ramipril treatment

	Wizyta 1.	Wizyta 2.	Wizyta 3.	Wartość p
SBP [mm Hg]	149,70 ± 7,67	137,57 ± 10,38	136,42 ± 8,42	< 0,001
DBP [mm Hg]	92,79 ± 6,20	85,52 ± 8,59	83,67 ± 7,15	< 0,001



**Rycina 2.** Zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych podczas terapii ramipilem

**Figure 2.** Changes of the office BP during ramipril treatment



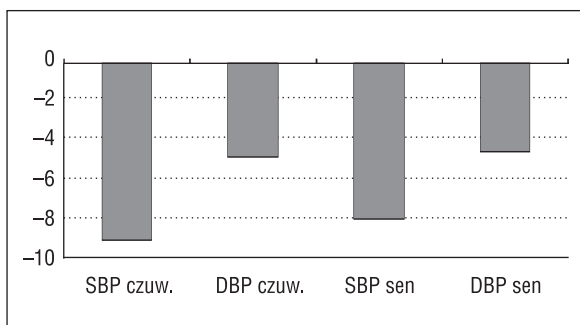
**Rycina 3.** Skuteczność leczenia hipotensyjnego ramipilem

**Figure 3.** Hypotensive effectiveness of ramipril treatment

**Tabela III.** Średnie wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach ABPM przed i podczas terapii ramiprilem**Table III.** Mean BP in ABPM before and during ramipril treatment

	Wizyta 1.	Wizyta 3.	Wartość p
SBP czuw. [mm Hg]	146,7 ± 10,3	137,9 ± 12,4	< 0,001
DBP czuw. [mm Hg]	88,4 ± 8,0	83,7 ± 7,8	< 0,001
HR czuw. [uderzenia/min]	79,9 ± 10,1	78,6 ± 9,0	0,28
SBP sen [mm Hg]	127,8 ± 14,8	120,0 ± 15,3	< 0,001
DBP sen [mm Hg]	75,9 ± 10,1	71,5 ± 9,8	< 0,001
HR sen [uderzenia/min]	65,5 ± 9,1	66,2 ± 9,5	0,73

HR (heart rate) — częstość akcji serca

**Rycina 4.** Zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarach ABPM podczas terapii ramiprilem**Figure 4.** Changes of BP in ABPM during ramipril treatment

12,4 mm Hg ( $p < 0,001$ ), jak i podczas snu  $127,8 \pm 14,8$  v.  $120,0 \pm 15,3$  mm Hg ( $p < 0,001$ ) oraz DBP w czasie czuwania  $88,4 \pm 8,0$  v.  $83,7 \pm 7,8$  mm Hg ( $p < 0,001$ ) i snu  $75,9 \pm 10,1$  v.  $71,5 \pm 9,8$  mm Hg ( $p < 0,001$ ) (tab. III, ryc. 4).

Podczas obserwacji samopoczucie pacjentów oceniane w skali 1–6 istotnie się poprawiło. Na pierwszej wizycie 21,9% ochotników swoje samopoczucie oceniło na poziomie 4, 63,5% na poziomie 5, a 14,6% na poziomie 6. W trakcie trzeciej wizyty ocena samopoczucia na odpowiednich poziomach wyniosła 6,8%, 70,5%, 22,7% ( $p < 0,023$ ) (ryc. 5).

Na trzeciej wizycie w porównaniu z pierwszą zaobserwowano istotne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL ( $3,12 \pm 0,86$  v.  $2,79 \pm 0,72$  mmol/l,  $p = 0,007$ ) oraz istotny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL ( $1,35 \pm 0,29$  v.  $1,41 \pm 0,27$  mmol/l,  $p = 0,029$ ) i liczby płytek krwi ( $244,1 \pm 48,6$  v.  $255,4 \pm 50,1$   $10^9/l$ ,  $p = 0,002$ ) (tab. IV).

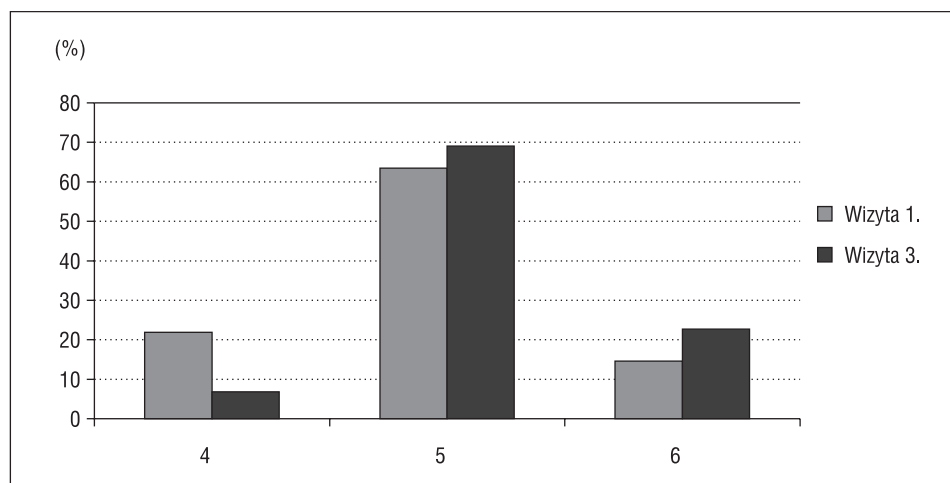
Dawkę leku na drugiej wizycie podwojono u 38% pacjentów. Na trzeciej wizycie 10 mg ramiprilu zalecono u 51,1% ochotników. Ze względu na wystąpienie działań niepożądanych terapię za pomocą ramiprilu przerwano u 6 pacjentów po drugiej wizycie (6,25%). Pięciu pacjentów zgłosiło kaszel (5,2%), a 1 ból brzucha (1,0%).

## Dyskusja

Z wcześniejszych dużych badań z zastosowaniem ACE-I wiadomo, że ramipril jest lekiem o istotnym działaniu hipotensyjnym. Przyjmuje się, że najmniejsza dawka leku powodująca redukcję ciśnienia tętniczego wynosi 2,5 mg/dobę, chociaż w niektórych badaniach klinicznych (MARPLE, DIAB-HYCAR) obserwowano spadek ciśnienia już w przypadku stosowania dawki 1,25 mg [3, 4]. Zgodnie z badaniami Todda i Benefielda ramipril w dawce 10 mg/dobę ma podobną skuteczność, jak kaptopril w dawce 100 mg/dobę, enalapril w dawce 20 mg/dobę oraz atenolol w dawce 100 mg/dobę [5]. Wyniki innych badań, w których porównywano skuteczność hipotensyjną ramiprilu i enalaprilu wskazywały porównywalną siłę działania 5–10 mg ramiprilu do 10–20 mg enalaprilu lub przewagę ramiprilu w dawce 2,5 (5) mg w stosunku do odpowiednio 10 (20) mg enalaprilu [6]. W obu badaniach zaobserwowano bardziej równomierną redukcję ciśnienia i nieco mniej działań niepożądanych podczas terapii ramiprilem. Działanie leku jest silniejsze w przypadku zmniejszenia zawartości sodu i wody w organizmie. Taka sytuacja częściej występuje u osób w podeszłym wieku i przy jednoczesnym podawaniu leków moczopędnych.

W prezentowanym badaniu oceniającym skuteczność i tolerancję ramiprilu w dawce 5 i 10 mg w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym uzyskano obniżenie średniego SBP o 13,28 mm Hg, a DBP o 9,12 mm Hg. W trakcie pierwszej wizyty średnie SBP w pomiarach gabinetowych wyniosło  $149,70 \pm 7,67$  mm Hg, a średnie DBP  $92,79 \pm 6,20$  mm Hg. Podczas drugiej wizyty SBP uległo istotnej redukcji do  $137,57 \pm 10,38$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), a DBP do  $85,52 \pm 8,59$  mm Hg. Podczas trzeciej wizyty wartości ciśnienia wynosiły odpowiednio:  $136,42 \pm 8,42$  mm Hg,





**Rycina 5.** Ocena samopoczucia podczas terapii hipotensyjnej ramiprelem

**Figure 5.** Evaluation of the subjective wellbeing during ramipril treatment

**Tabela IV.** Średnie wartości parametrów laboratoryjnych przed i podczas terapii ramiprelem

**Table IV.** Mean values of laboratory investigations before and during ramipril treatment

	Wizyta 1.	Wizyta 3.	Wartość p
Sód [mmol/l]	140,2 ± 3,0	139,5 ± 2,9	0,08
Potas [mmol/l]	4,61 ± 0,36	4,68 ± 0,38	0,24
Cholesterol [mmol/l]	5,41 ± 0,90	5,17 ± 0,75	0,28
HDL [mmol/l]	1,35 ± 0,29	1,41 ± 0,27	0,02
LDL [mmol/l]	3,12 ± 0,86	2,79 ± 0,72	0,007
TG [mmol/l]	1,64 ± 0,62	1,60 ± 0,76	0,13
Kwas moczowy [mg/dl]	5,30 ± 1,20	5,27 ± 1,18	0,67
AspAt [j./l]	24,5 ± 9,5	25,3 ± 8,59	0,08
AlAt [j./l]	28,3 ± 22,9	27,9 ± 18,7	0,63
Glukoza [mmol/l]	5,18 ± 0,49	5,22 ± 0,45	0,67
Mocznik [mmol/l]	4,56 ± 0,99	4,49 ± 0,97	0,43
Kreatynina [μmol/l]	90,2 ± 13,8	92,0 ± 13,3	0,23
CRP [mg/l]	3,01 ± 2,08	2,89 ± 2,13	0,16
WBC [10 <sup>9</sup> /l]	6,23 ± 1,17	6,17 ± 1,05	0,94
RBC [10 <sup>12</sup> /l]	4,88 ± 0,36	4,86 ± 0,38	0,41
HGB [mmol/l]	9,26 ± 0,91	9,30 ± 0,91	0,90
HCT [l/l]	0,43 ± 0,03	0,43 ± 0,03	0,93
PLT [10 <sup>9</sup> /l]	244 ± 48	255 ± 50	0,002

83,67 ± 7,15 mm Hg ( $p < 0,001$ ). Wyniki innych badań wskazują, że efekt hipotensyjny ramiprilu zależy w dużej mierze od wysokości wyjściowego ciśnienia tętniczego. Wysoką skuteczność (86%) w normalizacji ciśnienia tętniczego za pomocą 10 mg

ramiprilu uzyskano w badaniu *Clinical Altace Real-World Efficacy Investigators* (CARE) — w którym średnie SBP wynosiło 167 mm Hg i uległo redukcji o 21 mm Hg [7]. Badaniem objęto 11 100 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, których poddano 8-tygodniowemu leczeniu ramiprelem, poczynając od dawki 2,5 mg. Skuteczność terapii określono u 8261 osób. Stwierdzono, że 86% badanych z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym osiągnęło wartość DBP ≤ 90 mm Hg albo redukcję DBP o co najmniej 10 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowych. Największy odsetek normalizacji ciśnienia obserwowano w grupie pacjentów w podeszłym wieku (87,2%), najmniejszy — wśród chorych rasy czarnej (81,2%). Spośród badanych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym 70,4% osiągnęło spadek SBP do ≤ 140 mm Hg lub redukcję o minimum 20 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowych, w tym odsetek kobiet wynosił 70,6, mężczyzn 70,3, osób starszych 69,1, rasy białej 71,8, zaś rasy czarnej 64,4. Z kolei w badaniach, gdzie wyjściowe SBP mieściło się w zakresie wartości uznawanych za wysokie prawidłowe, jak na przykład HOPE, zastosowanie takiej samej dawki preparatu spowodowało redukcję SBP/DBP jedynie o 3/2 mm Hg [8]. W badaniu tym lek podawano w jednej dawce wieczornej i w grupie ramiprilu obserwowano istotnie większy spadek ciśnienia w godzinach nocnych oraz redukcję stosunku wartości ciśnienia nocnego/ciśnienia dziennego (*night/day ratio*) w podgrupie pacjentów, u których monitorowano ciśnienie tętnicze w ciągu całej doby ( $n = 38$ ). Z kolei w badaniu *Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication* (DREAM), w którym stosowano ramipril w dawce 15 mg/dobę,

uzyskano redukcję SBP jedynie o 4 mm Hg, przy czym średnie wartości SBP w badanej populacji mieściły się wyjściowo w zakresie uznawanym za wysokie prawidłowe i wynosiły 136 mm Hg [9].

Ciśnienie tętnicze w Polsce jest źle kontrolowane. W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku podkreślono, że niezależnie od tego, który lek się stosuje, monoterapia może skutecznie obniżać BP tylko u ograniczonego odsetka pacjentów z nadciśnieniem, z których większość wymaga stosowania kombinacji co najmniej dwóch leków do uzyskania kontroli BP [10]. Większość współczesnych leków stosowanych pojedynczo wykazuje skuteczność terapeutyczną u około 50% chorych, a zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt hipotensyjny, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Tylko u nieznacznej części pacjentów monoterapia okazuje się wystarczająca, a zwiększając 2-krotnie dawkę leku doprowadza się do wzrostu efektu hipotensyjnego zaledwie o 30%, natomiast ryzyko działań niepożądanych zwiększa się aż 2-krotnie. Dawkę leku na drugiej wizycie podwojono u 38% pacjentów. Ostatecznie na trzeciej wizycie ramipril w dawce 10 mg zalecono u 51,1% ochotników. Podczas opisywanego w niniejszej pracy badania kontrolę BP poniżej 140/90 mm Hg uzyskano u 51% pacjentów przy dawce 5 mg i u 61,1% pacjentów przy dawce 10 mg. Podczas podwajania dawki leków nie obserwowano większej częstości działań niepożądanych. Jednak nadal 38,9% pacjentów włączonych do badania potrzebowało dołączenia kolejnego leku hipotensyjnego.

W prezentowanym badaniu wykazano również skuteczność hipotensyjną ramiprilu w 24-godzinym ABPM. Średnie SBP istotnie się obniżyło zarówno w czasie czuwania o 8,8 mm Hg ( $p < 0,001$ ), jak i podczas snu o 7,8 ( $p < 0,001$ ), podobnie jak DBP: w czasie czuwania o 4,7 mm Hg ( $p < 0,001$ ) i w czasie snu 4,4 mm Hg ( $p < 0,001$ ). Istotna redukcja BP porównywalna w porze dziennej i nocnej wskazuje, że Polpril jest lekiem długodziałającym, zapewniającym 24-godziną kontrolę ciśnienia, mimo że według danych farmakologicznych efektywny czas półtrwania ( $T_{1/2}$ ) dla ramiprilu wynosi 17 godzin, a wskaźnik T/P (*trough to peak*) 50–60%. Wskaźnik T/P jest parametrem, który pozwala prognozować czas działania leków hipotensyjnych. Wartość *peak* jest maksymalną wartością redukcji BP, a *trough* jest miarą redukcji BP pod koniec odstępu między dawkami. Współczynnik tych dwóch wartości pokazuje rzeczywisty czas działania leku. Idealny lek hipotensyjny zapewnia równomierną redukcję BP w całym okresie między kolejnymi dawkami, wtedy wskaźnik T/P jest równy jedności

(100%). *Food and Drug Administration* (FDA) w Stanach Zjednoczonych określiła minimalną wartość dopuszczalną współczynnika T/P jako 50% dla leków podawanych w jednej dawce dobowej, a dla leków podawanych w małej dawce T/P powinien być powyżej 66% [11, 12]. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2008 zalecają stosowanie leków o całodobowym działaniu hipotensyjnym przy podawaniu raz na dobę, które przyczyniają się do lepszej kontroli BP oraz poprawiają współpracę z chorym [13]. Jedną z przyczyn całodobowej kontroli ciśnienia za pomocą zastosowanego w tym badaniu preparatu ramiprilu (Polpril) może być fakt, że jest on konfekcjonowany w formie twardych kapsułek żelatynowych. Jak dotychczas istnieje niewiele danych literaturowych dotyczących porównania wpływu formy leku (kapsułka lub tabletki) o podobnej farmakokinetyce na skuteczność hipotensyjną. W największym badaniu klinicznym dotyczącym oryginalnego preparatu ramiprilu (HOPE), w którym wykazano relatywnie dobry efekt hipotensyjny w godzinach nocnych, lek ten zastosowany był właśnie w formie kapsułkowej. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono jak dotychczas niewiele publikowanych danych na temat porównywania biodostępności różnych preparatów odtwórczych ramiprilu z preparatem innowacyjnym. Mendes i wsp. [14]. przeprowadzili badanie biorównoważności preparatu generycznego ramiprilu w formie tabletek 5 mg z preparatem innowacyjnym. Badanie wykonano z udziałem 26 zdrowych ochotników obojga płci. Nie wykazano w nim istotnych statystycznie różnic w ocenianych parametrach farmakokinetycznych, takich jak AUC,  $C_{max}$ , co upoważniło do stwierdzenia biorównoważności tych preparatów. Badania wskazują, że przy porównywalnej skuteczności, pacjenci preferowali przyjmowanie leków w formie kapsułek, głównie ze względu na większą łatwość polykania preparatu w porównaniu z tabletkami. Wybór formy kapsułki może przekładać się na lepszą współpracę z pacjentem, a co za tym idzie, większą skutecznością leczenia.

Kolejnym badanym przez autorów parametrem była ocena samopoczucia. Z badań populacyjnych wynika, że HRQoL chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, zarówno leczonych, jak i nieleczonych jest niższa 10–20% od odpowiadających im wiekiem osób zdrowych. Podczas obserwacji autorów samopoczucie pacjentów oceniane w skali 1–6 istotnie się poprawiło. Na pierwszej wizycie 21,9% ochotników swoje samopoczucie oceniło na poziomie 4, 63,5% na poziomie 5, a 14,6% na poziomie 6. W trakcie trzeciej wizyty ocena samopoczucia na odpowiednich poziomach wyniosła 6,8%, 70,5%, 22,7% ( $p < 0,023$ ). Nie bez znaczenia w ocenie samopoczucia

była dobra tolerancja leku. Działania niepożądane podczas stosowania Polprilu wystąpiły u 6 pacjentów (6,25%) po drugiej wizycie. Typowe działanie niepożądane ACE-I wiąże się z układem oddechowym, jest nim najczęściej obserwowany męczący, suchy, przewlekły, nieproduktywny kaszel, który występuje w 10–20% przypadków i nie jest zależny od wielkości dawki [15, 16]. W badaniu ONTARGET w ramieniu z ramiprilem kaszel wystąpił u 4,2% pacjentów [17]. W niniejszym badaniu podczas terapii ramiprilem kaszel pojawił się u 5 pacjentów co stanowiło 5,2%.

Wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym to chorzy z zespołem metabolicznym (zaburzenia gospodarki lipidowej, węglowodanowej, otyłość, nadwaga i hiperurykemia). Niezwykle ważne jest, aby farmakoterapia hipotensyjna w miarę możliwości korygowała, a co najmniej nie wpływała negatywnie na już zaburzoną gospodarkę węglowodanową i lipidową. Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron poprawiają metabolizm glukozy, zmniejszają insulinooporność tkanek obwodowych i zmniejszają ryzyko rozwoju jawniej cukrzycy typu 2. W prezentowanym badaniu terapia ramiprilem nie wpłynęła istotnie na stężenie glukozy w badanej grupie ( $p = 0,67$ ). Wcześniejsze badania z ramiprilem dowiodły, że lek ten wywiera korzystny bądź neutralny wpływ na parametry gospodarki lipidowej. W jednym badaniu dotyczącym pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ramiprilem stwierdzono zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz wzrost stężenia frakcji HDL po 12 tygodniach przyjmowania 5 mg leku w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W innym badaniu terapia dawką 2,5 mg ramiprilu również przez 12 tygodni nie spowodowała zmian parametrów lipidogramu [18]. W opisywanym badaniu podczas terapii Polprilem zaobserwowano istotne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 0,33 mmol/l oraz istotny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 0,09 mmol/l.

## Wnioski

1. Ramipril w dawce 5–10 mg stosowany u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym pierwszego i drugiego stopnia, jako lek pierwszego rzutu w monoterapii, wykazuje wysoką skuteczność hipotensyjną, średnio 13/9 mm Hg (odpowiednio SBP i DBP) ocenianą w pomiarach gabinetowych. Kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u 51% pacjentów przy dawce 5 mg i u 61,1% pacjentów przy dawce 10 mg.

2. W 24-godzinym ABPM wykazano, że efekt hipotensyjny ramiprilu utrzymuje się równomiernie przez całą dobę.

3. Podczas terapii ramiprilem obserwowano poprawę jakości życia pacjentów.

4. Ramipril okazał się dobrze tolerowanym lekiem. Najczęstsze działanie niepożądane ACE-I, kaszel, wystąpił u 5,2% pacjentów.

5. Podczas terapii hipotensyjnej ramiprilem doszło do istotnej statystycznie poprawy parametrów gospodarki lipidowej — redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL i wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL.

## Streszczenie

**Wstęp** Nadciśnienie tętnicze jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego zwiększają śmiertelność sercowo-naczyniową oraz wiążą się z częstszym występowaniem zawału serca i udaru mózgu oraz uszkodzeniem nerek. Zaobserwowano, że w godzinach porannych częściej dochodzi do wystąpienia zawału serca czy udaru mózgu. Wynika z tego konieczność kontroli ciśnienia tętniczego przez całą dobę, a w szczególności w godzinach porannych.

Z badań populacyjnych wynika, że jakość życia (HRQoL) chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze zarówno leczonych, jak i nieleczonych jest niższa 10–20% od odpowiadających im wiekiem osób zdrowych.

Celem badania była ocena skuteczności hipotensyjnej ramiprilu w pomiarach gabinetowych i podczas 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego oraz częstości wystąpienia objawów niepożądanych i jakości życia pacjentów w trakcie terapii ramiprilem.

**Materiał i metody** Do badania włączono 100 pacjentów w wieku 25–70 lat (średnia wieku  $42,9 \pm 8,2$  roku) z nadciśnieniem tętniczym nowo wykrytym lub nieleczonym przez okres co najmniej 3 miesięcy. Terapię hipotensyjną rozpoczynano od dawki 5 mg dziennie ramiprilu. Po 4 tygodniach aktywnego leczenia, gdy SBP > 140 mm Hg i/lub DBP > 90 mm Hg dawkę ramiprilu podwajano. Przeprowadzono 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem automatycznym oraz za pomocą aparatu do 24-godzinnego pomiaru ciśnienia. Oceniono samopoczucie pacjenta w skali od 1 do 6.

**Wyniki** Podczas badania zaobserwowano istotny spadek SBP i DBP mierzonego metodą tradycyjną (13,27/9,12 mm Hg). Potwierdzono również istotną redukcję BP podczas badania ABPM ( $p < 0,001$ ). Podczas terapii ramiprilem obserwowano znaczącą poprawę samopoczucia pacjentów oraz spa-



dek stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz wzrost stężenia frakcji HDL.

**Wnioski** Ramipril stosowany w monoterapii wykazał silny efekt hipotensyjny w ciągu 24 godzin. Terapia ramiprilem była dobrze tolerowana przez pacjentów.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, ramipril,

**skuteczność hipotensyjna, jakość życia**

*Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 6, strony 434–442.*

## Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechniania i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL III PLUS. W: Wićcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003.
2. Rutz-Danielczak A., Tykarski A. Ramipril. Via Medica, Gdańsk 2009.
3. Schrader J., Lûders S., Kulschewski A. i wsp. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). J. Hypertens. 2006; 24: 541–548.
4. Marre M., Lievre M., Chatellier G. i wsp. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double-blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR Study). BMJ 2004; 328: 680–686
5. Todd P.A., Benefield P. Ramipril. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. Drugs 1990; 39: 110–135.
6. Zabłudowski J., Rosenfeld J., Akabary M.A. i wsp. A multi-centre comparative study between ramipril and enalapril in patients with mild to moderate essential hypertension. Curr. Med. Res. Opin. 1988; 11: 93–106.

7. Kaplan N.M. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. Clinical Therapeutics 1996; 18: 658–670.

8. The HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. Lancet 2000; 355: 253–259.

9. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1551–1562.

10. The Task Force for Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2007; 25: 1105–1187.

11. Elliott H.L. Trough to peak ratio and twenty-four-hour blood pressure control. J. Hypertens. 1994; 12 (supl.): 29–33.

12. Elliott H.L., Meredith P.A. Methodological considerations in calculation of the trough/peak ratio. J. Hypertens. 1994; 12 (supl.): 3–7.

13. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. Nadciśnienie Tętnicze 2008; 12 (supl. C).

14. Mendes G.D., Dantas Sanfelice A.T., do Carmo Borges N.C. i wsp. Comparative bioavailability of two ramipril formulations after single-dose administration in healthy volunteers. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2006; 44: 93–98.

15. Simon S.R., Black H.R., Moser M. i wsp. Cough and ACE inhibitors. Arch. Intern. Med. 1992; 152: 1698–1700.

16. Ravid D., Lishner M., Lang R. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and congestive heart failure. J. Clin. Pharmacol. 1994; 34: 1116–1120.

17. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–1559.

18. Vonqterapak S., Dahlan W., Nakasatien S. i wsp. Impediment of the progression of microalbuminuria and hyperlipidemia in normotensive type 2 diabetes by low-dose ramipril. J. Med. Assoc. Thai. 1998; 81: 671–681.